



28/04/04

Mod. C.E. - 1-4-7

REC'D 28 MAY 2004

WIPO

PCT

*Ministero delle Attività Produttive*  
*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*  
*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*  
*Ufficio G2*

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

MO2003 A 000089



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

21 APR. 2004

Roma, li .....

IL FUNZIONARIO

dr. Paolo GALLOPPO

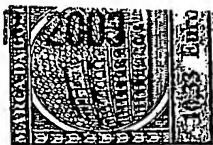
*P. Galloppo*

**BEST AVAILABLE COPY**

## AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

28 MAR  
MODULO A

## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **LORENZ BIOTECH S.P.A.** N.d. **SP**  
 Residenza **Medolla (MO)** codice **02125311205**  
 2) Denominazione \_\_\_\_\_  
 Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **LUPPI Dott. Ing. Luigi ed altri** cod. fiscale \_\_\_\_\_  
 denominazione studio di appartenenza **LUPPI & CRUGNOLA S.R.L.**  
 via **Corassori** n. **54** città **Modena** cap **41100** (prov) **MO**

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) \_\_\_\_\_

gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Sistema elettrostimolatore**ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **ZANELLA Andrea** 3) \_\_\_\_\_  
 2) \_\_\_\_\_ 4) \_\_\_\_\_

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allagato  
S/R

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

1) \_\_\_\_\_  
 2) \_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **1** **PROV** n. pag. **28** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) .....  
 Doc. 2) **1** **PROV** n. tav. **08** disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare .....  
 Doc. 3) **1** **RIS** ~~DOCUMENTAZIONE ALLEGATA~~ **Dich. sostit. lett.**  
 Doc. 4) **0** **RIS** **inc.**  
 Doc. 5) **0** **RIS** designazione inventore .....  
 Doc. 6) **0** **RIS** documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
 Doc. 7) **0** autorizzazione o atto di cessione .....  
 nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire **EURO DUECENTONOVANTUNO/OTTANTA**COMPILATO IL **28/03/2003**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I)

**Dott. Ing. Luigi LUPPI**

obbligatorio

CONTINUA SI/NO **NO**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**CAMERA DI COMMERCIO INDUSTRIA  
ARTIGIANATO AGRICOLTURA DI**MODENA**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

**MU2003A0000089**codice **36**

L'anno millesimo

**Duemilatre**

il giorno

**Ventotto**

del mese di

**Marzo**Il/le richiedente/i) sopra indicato/i) ha(hanno) presentato e me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. **100** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraripartito.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

**Giorgia Mariani**

L'UFFICIALE ROGANTE

**Piero Pelli**

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

MO 2003 A 000089

REG. A

DATA DI DEPOSITO 28 / 03 / 2003

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

LORENZ BIOTECH S.P.A.

Residenza

Medolla (MO)

D. TITOLO

Sistema elettrostimolatore

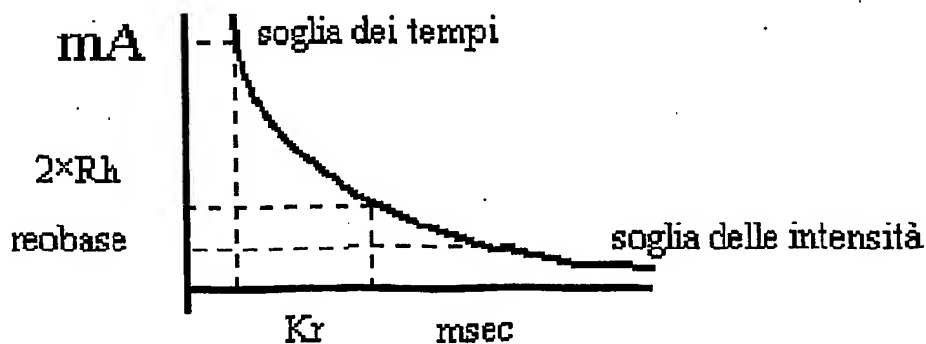
Classe proposta (sez./cl./scl/)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Un apparato elettrostimolatore secondo quanto descritto ed illustrato atto a che generare una sequenza di tipo decontratturante atta a sollecitare la fibra muscolare striata o vasoattivo per l'attivazione del microcircolo, basata opportunamente assemblate su tre parametri fondamentali: la durata dello stimolo elettrico, la frequenza dello detto stimolo ed gli intervalli di tempi in cui si susseguono una pluralità di diverse combinazioni durata/frequenza.

Stampa circolare: **CONFERMA INVENTIVA**  
**17/03/2003**  
**M. DISEGNO**



LORENZ BIOTECH S.P.A.

Descrizione di invenzione industriale

Depositata il 28 MAR. 2003

MO 2003A.000089

Sistema elettrostimolatore

L'invenzione si riferisce ad un sistema elettrostimolatore comprendente mezzi per produrre una stimolazione elettrica che consiste in una neuromodulazione bioattiva del sistema neurovegetativo, del sistema muscolare striato della muscolatura liscia e della struttura mista nervosa, particolarmente adatta a produrre, tra gli altri, fenomeni di contrazione e decontrazione muscolare mediante emulazione della azione della fibra nervosa che innerva un muscolo scheletrico o dei neurocettori del sistema simpatico che interagiscono con la muscolatura liscia dei vasi.

Parimenti, in funzione del tipo di stimolazione elettrica e dei parametri di configurazione si può generare una conseguente neuromodulazione bioattiva indotta, atta a produrre fenomeni di tipo vasoattivo sul micro- e macro-circolo, a loro volta mediati da fenomeni legati alla stimolazione diretta della muscolatura liscia e da fenomeni di tipo essenzialmente catecolaminergico, mediante stimolazione dei recettori post-sinaptici.



Il sistema quindi produce sequenze di stimolazione che inducono risposte neurofisiologiche riproducibili e costanti; in particolare, ma non limitatamente ad esse, le sequenze di attivazione del microcircolo (ATMC) e decontratturante della fibra muscolare (DCTR) sono in grado di sollecitare diversi contingenti funzionali, tra cui il muscolo striato, il muscolo liscio ed il nervo misto periferico.

Le sequenze di stimolazione sono assemblate su tre parametri fondamentali: la durata dello stimolo, la frequenza dello stimolo ed i tempi in cui si susseguono diverse combinazioni durata/frequenza. Il modello generale di funzionamento riflette la trasduzione digitale-analogica che avviene nella trasmissione nervosa.

WO 02/09809 descrive un apparato per il trattamento di patologie muscolari, tendinee e vascolari, tramite il quale ad un paziente viene applicata una serie di impulsi elettrici aventi ampiezza da 10 a 40 microsec e ad una intensità variabile, in funzione della impedenza e conduttanza del tessuto sottoposto a stimolazione, tipicamente da 100 a 170 microAmpere. Questi impulsi elettrici sono capaci di produrre un effetto decontratturante, antinfiammatorio e vasoattivo. Tali livelli di corrente ed il collegato



livello di energia trasferita, inferiore ai 5 microJoule, non possono creare una polarizzazione o ionizzazione di strutture metalliche e quindi sono assolutamente compatibili con la presenza nell'organismo stimolato, per esempio, di protesi metalliche, o di dispositivi anticoncezionali intra-uterini a spirale e cardio-stimolatori o defibrillatori impiantati (pacemaker).

US 5,725,563 descrive un metodo ed un sistema di stimolazione adrenergica del sistema nervoso simpatico relativa alla circolazione del paziente nel quale sono generati degli impulsi elettrici e contemporaneamente viene misurata la impedenza del citoplasma contenuto nello spazio compreso tra gli elettrodi di stimolazione. In questo caso vengono citati come effetti specifici del descritto sistema appunto la vasocostrizione conseguente ad attivazione dei recettori post-sinaptici alfa-adrenergici che modificano il tono venoso producendo appunto vasocostrizione e conseguente drenaggio vasale e linfatico. In questo caso, per ottenere questo specifico effetto, si propongono stimolazioni in un range di frequenze assolutamente inferiore ai 2 Hz e preferibilmente di 1,75 Hz con correnti inferiori di 350 microAmpere e preferibilmente inferiori a 250

microAmpere con un trasferimento energetico intorno a 10 microJoule. In particolare gli impulsi generati dal suddetto stimolatore sono asserviti alla misurazione di impedenza in modo tale da variarne la durata dell'impulso in funzione di essa.

Questo sistema produce tuttavia solo un effetto di "pompa peristaltica" dovuto alla periodica "vasocostrizione" e successivo "ampio" periodo di "rilassamento" e ottenuto mediante invio di impulsi a bassissima frequenza ( $< 2$  Hz) ai muscoli lisci del vaso. Ciò tuttavia, oltre ad essere limitativo e necessitante di una attenta misurazione dell'impedenza, produce effetti di limitata portata e necessita di stimolazioni estremamente prolungate nel tempo per ottenere effetti visibili ed efficaci.

La presente invenzione invece risolve tutti i problemi che affliggono la tecnica nota ed amplifica notevolmente gli effetti positivi descritti, avendo invece una azione diretta sulla attività post-sinaptica, producendo appunto effetti diretti sulle sinapsi oppure sulla placca motoria del muscolo scheletrico interessato.

L'invenzione prevede una combinazione di: un apparato elettrostimolatore per applicare stimoli elettrici a tessuti biologici; mezzi scambiatori di calore,



disposti per scambiare calore con detti tessuti.

Vantaggiosamente, l'apparato ed il metodo previsti dall'invenzione sfruttano il principio di realizzare variazioni significative di bioreazione.

L'invenzione potrà essere meglio compresa con riferimento alle allegati disegni, che ne illustrano alcune forme esemplificative e non limitative di attuazione, in cui:

Figura 1 mostra un grafico cartesiano tempo/intensità di corrente, descrivente le soglie dell'intensità e dei tempi;

Figura 2 mostra un grafico illustrante una sequenza decontratturante, o sequenza DCTR, secondo l'invenzione;

Figura 3 mostra un tracciato di sequenza DCTR, eseguito su soggetto sano;

Figura 4 mostra un tracciato come quello di Figura 3, ma eseguito su un ulteriore soggetto sano;

Figura 5 mostra tre elettromiogrammi di superficie, con frequenze di stimolo rispettivamente pari a 1, 15 e 30 hertz;

Figura 6 mostra un grafico illustrante una sequenza di riattivazione del microcircolo, o sequenza ATMC, secondo l'invenzione;



A large, stylized handwritten signature is written in the bottom right corner of the page.



Figura 7 mostra una poligrafia registrata durante somministrazione di sequenza ATMC ad un soggetto sano, in presenza di stimolazione elettrica;

Figura 8 mostra una poligrafia come quella di Figura 7, ma condotta in assenza di stimolazione elettrica;

Figura 9 mostra un grafico evidenziante la variazione discontinua della bioreazione ottenuta durante somministrazione di una sequenza ATMC;

Figura 10 mostra grafici ad istogrammi di tracciati flussometrici registrati in presenza e/o assenza di sequenza ATMC;

Figura 11 mostra variazioni flussometriche registrate in concomitanza della somministrazione di una sequenza ATMC come quella illustrata in Figura 7;

Figura 12 mostra variazioni flussometriche analoghe a quelle di Figura 11, ma registrate durante la somministrazione di sequenza ATMC come quella illustrata in Figura 8;

Figura 13 mostra ulteriori variazioni flussometriche come quelle di Figura 12;

Figura 14 illustra un abbinamento di una sequenza ATMC con uno stimolo termico di riscaldamento.

La cellula nervosa e' deputata alla formazione e alla trasmissione degli impulsi nervosi, che regolano il funzionamento di tutto l'organismo. Essa è formata da



un corpo cellulare o "soma" dal quale si dipartono delle diramazioni: i "dendriti", lungo i quali l'impulso ha direzione centripeta (cioè verso il corpo cellulare) e l' "assone ", lungo il quale gli impulsi vengono portati dal soma alla periferia, cioè in direzione centrifuga. Gli impulsi che non nascono dal soma della cellula vengono trasmessi a questa da altre cellule nervose o da strutture specializzate (recettori), oppure originano direttamente dalle fibre, come nel caso delle terminazioni nervose libere deputate a raccogliere gli stimoli dolorosi.

L'impulso può viaggiare verso il centro o viceversa. Nel primo caso viene definito afferente ed il risultato, analizzato a livello del Sistema Nervoso Centrale, è l'acquisizione di un'informazione cosciente (stimolo sensitivo) o incosciente (ad esempio regolazione automatica dell'equilibrio).

L'impulso che viaggia dal centro alla periferia, definito perciò efferente, è in grado di provocare la stimolazione dell'organo o del tessuto innervato.

Il risultato di ciò potrà essere una contrazione muscolare, una secrezione ghiandolare, variazioni del metabolismo cellulare, vasodilatazione, vaso-costrizione, e così via. La trasmissione dell'impulso tra le fibre nervose e le cellule di un tessuto



avviene mediante l'ausilio della sinapsi. Quest'ultima è la dilatazione terminale (bottone terminale) dell'assone che è a contatto con la membrana della cellula alla quale viene trasmesso l'impulso. Una diminuzione del potenziale di membrana causa a sua volta una depolarizzazione, propagata successivamente a tutta la cellula. L'impulso che percorre la fibra nervosa non è altro che la propagazione di un'onda di depolarizzazione, chiamata potenziale d'azione.

L'impulso nervoso può nascere direttamente dalla cellula, ma più spesso si origina dalla stimolazione di una delle sue parti, stimulate ad esempio dalla pressione o da una sensazione dolorosa.

La fibra muscolare striata, è costituita da migliaia di miofibrille, composte da due tipi di proteine filamentose, affiancate in modo alternato: più grossa la miosina, più sottile l'actina. Con l'actina si hanno striature chiare, definite bande I, mentre con actina e miosina si creano delle striature scure, dette bande A. Il complesso formato da una banda A e da due semibande I adiacenti, prende il nome di "sarcomero". Tra due sarcomeri adiacenti esiste una zona di contatto ed un reticolo sarcoplasmatico per il controllo della contrazione, costituito da due diversi tipi di tubuli: tubuli T e tubuli longitudinali.

OB



Handwritten signature

Ogni fibra muscolare riceve impulsi dalla fibra nervosa motrice, attraverso la giunzione neuromuscolare, che prende il nome di placca motrice.

All'arrivo dell'impulso si origina una depolarizzazione, chiamata "potenziale di placca", che genera un potenziale d'azione lungo tutta la fibra muscolare che ne determina la contrazione. A questo proposito, risulta opportuno richiamare la definizione dei parametri di "cronassia" e "reobase", riguardanti le caratteristiche di eccitabilità delle fibre nervose e muscolari. Viene definita cronassia ( $K_r$ ) il tempo (espresso in msec) necessario ad una intensità di corrente per raggiungere il valore doppio della reobase (sensibilità del muscolo). A sua volta, la reobase ( $R_h$ ) è definita come l'intensità minima (liminare) misurabile di corrente necessaria per eccitare una cellula.

Se la corrente stimolante viene limitata ad un breve tempo dell'ordine del msec si osserverà che tanto minore è la durata della corrente tanto maggiore dovrà essere la sua intensità per raggiungere la soglia. Come mostrato in Figura 1, costruendo la curva intensità-tempo si definiscono due soglie dell'intensità e dei tempi. La costruzione teorica della curva viene fatta sulla base delle



caratteristiche capacitive delle membrane assonali. La curva sarà tanto più concava verso gli assi quanto più elevata è l'eccitabilità, perché ai suoi punti corrisponderanno prodotti ( $i \cdot t$ ) minori, cioè minori quantità di elettricità. Quando si vuole determinare l'eccitabilità di un nervo o muscolo in vivo si usa la cronassia. Cronassia e reobase sono appunto legate fra loro come caratteristiche della fibra nervosa. Mediante la "stimolazione Lorenz a frequenza ed ampiezza modulata" si può ottenere l'eccitazione delle fibre nervose per mezzo dell'effetto sommazione di più segnali sottosoglia non in grado di eccitare la fibra, che però, sommando gli effetti tra loro, riescono ad un certo punto a portare la fibra in eccitazione. L'effetto sommazione, a parità di tensione dell'impulso prodotta, dipenderà dall'ampiezza del segnale e dalla Bioreazione che è quindi legata alla frequenza che a loro volta interagiscono con il rapporto reobase-cronassia.

Per dimostrare questo comportamento, è stato condotto uno studio analitico sulle risposte fisiologiche in concomitanza di una "stimolazione Lorenz", applicando due differenti procedure sperimentali.

Una prima procedura si basa sull'impiego di una Sequenza ad Azione Decontratturante, o DCTR, le cui



caratteristiche di frequenza e durata sono riportate in Figura 2.

L'esperimento riportato ha come obiettivo quello di dimostrare la validità dell'ipotesi che tale sequenza, descritta in WO 02/09809 è opportunamente progettata per avere un effetto decontratturante sulle fibre muscolari, abbia un'azione prevalente sull'attività del muscolo scheletrico. La stimolazione è stata effettuata registrando con una sofisticata strumentazione di laboratorio di tipo digitale poligrafico, con possibilità di campionamento dei segnali ad alta velocità e frequenza. Questi ultimi sono stati rilevati a livello di muscolo adduttore breve del pollice e palmo della mano. Per il muscolo abduuttore breve del pollice è stata utilizzata una coppia di elettrodi a placca (Ag + Cl -), mediante preamplificazione del segnale analogico a 5000 gains, banda passante 5 Hz-3 KHz. Sul palmo della mano è stato applicato un trasduttore elettro-resistivo comprendente due elettrodi superficiali, con preamplificazione 1:10  $\mu$ ohms.

La sequenza di stimolazione DCTR è stata somministrata a due diversi soggetti sani. Per ciascuno di essi sono state registrate quattro poligrafie (come descritte precedentemente), sotto tre cicli identici di sequenza



DCTR eseguiti consecutivamente. Due delle suddette poligrafie, ottenute da soggetti diversi, sono illustrate nelle Figure 3 e 4. Gli elettrodi stimolatori sono stati posti prossimamente alle sedi di registrazione, in corrispondenza col decorso del nervo mediano sulla superficie volare del polso.

In entrambi i tracciati, fatti su soggetti sani, è stato stimolato il nervo mediano al polso con la sequenza DCTR ripetuta tre volte, registrando sul muscolo Adduttore Breve del Pollice dell'eminanza tenar con elettrodi monopolari e sul palmo della mano con trasduttore di impedenza cutanea.

In ciascuna poligrafia sono compresi tre tracciati, distinti in: superiore, medio ed inferiore.

Nel tracciato superiore sono rappresentate le risposte muscolari depurate ovviamente dagli artefatti da stimolo, espresse in istogramma di frequenza, mentre nel tracciato intermedio compaiono le variazioni di conduttanza cutanea. In quello inferiore è riportata la sequenza di stimolazione, in cui la parte graficamente più "fitta" rappresenta le fasi di incremento rapido della frequenza.

Come si nota dalla analisi della sequenza DCTR, la variazione fondamentale è quella della frequenza degli stimoli, mentre le durate rimangono costanti su 40



Handwritten signature.

microsecondi.

In entrambe le poligrafie si nota la riproducibile risposta della conduttività cutanea (tracciato intermedio), in stretta relazione temporale, a circa 500 msec di latenza, con la fase di incremento in frequenza della stimolazione. In entrambi, il trend medio di conduttanza tende a scendere. L'elemento assolutamente originale e frutto della invenzione descritta consiste però nella stretta riproducibilità delle risposte, indipendentemente dalla modalità che assumono, rispetto alle tre fasi di incremento della frequenza di stimolazione.

Ciò sta ad indicare una relazione dose-risposta diretta tra variabilità in frequenza degli stimoli elettrici di ampiezza costante e sotto soglia dolorifica, ed efferenti vegetativi catecolaminergici, in quanto la conduttanza cutanea è direttamente influenzata dalla sudorazione locale, a sua volta mediata, nel palmo della mano, dall'innervazione simpatica.

Per quanto riguarda la variazione della conduttanza cutanea, sono emerse alcune caratteristiche, praticamente costanti ed indipendenti dal soggetto sottoposto a stimolazione, e di seguito descritte.

Innanzitutto, in corrispondenza della fase di



A large, stylized handwritten signature or set of initials, possibly 'Luppi', written in dark ink.



incremento rapido della frequenza di stimolazione, si verifica un complesso bi-, tri- o tetrafasico di deflessione negativa, costante in ciascun test durante le tre fasi di incremento in entrambi i soggetti, e dunque indipendente dai soggetti stessi.

Ancora, l'andamento medio della conduttanza sotto stimolazione è apparso indifferentemente in ascesa o in discesa nelle diverse poligrafie. Ad ogni soggetto appartengono caratteristici andamenti e morfologie della risposta polifasica.

Infine, la durata complessiva della risposta polifasica durante la fase incrementale varia dai 14 ai 19 sec; la deflessione negativa più ampia è sempre l'ultima del complesso e avviene sempre in seguito alla cessazione della fase incrementale dello stimolo, con una latenza di circa 1,5 sec. Le componenti negative del complesso, variabili tra soggetti e nel corso di diverse registrazioni, compaiono sempre in relazione ai primi secondi di incremento della frequenza di stimolazione.

Per quanto riguarda l'elettromiogramma di superficie, si verificano, in entrambi i soggetti ed in tutte le registrazioni eseguite, i medesimi fenomeni, di seguito descritti.

Durante la stimolazione preparatoria, a frequenza di 1



A handwritten signature in black ink, appearing to be "Luppi".

Hz, non si verifica alcuna risposta muscolare; nella fase incrementale, si formano potenziali di unità motoria composta, a latenza via via più corta e di ampiezza via via più alta, fino alla formazione di Potenziali d'Azione Muscolari Composti (cMAPs) con latenza minima e ampiezza massima al culmine della frequenza di stimolazione.

Le latenze minime di comparsa dei cMAPs sono corrispondenti a quelle riscontrabili mediante elettroencefalografia con metodica standard. Le ampiezze sono invece, rispetto alla succitata metodica di rilevazione dei cMAPs, ridotte di circa il 30%.

Ogni cMAP consegue ad ogni stimolo, e la linea isoelettrica del tracciato ritorna, in seguito al cMAP, al valore 0.

Nel tracciato superiore è descritta semplicemente la produzione di potenziali motori composti (cMAPs) in stretta relazione temporale con gli stimoli della sequenza. L'elemento inventivo ed originale consiste nel fatto che i primi cMAPs compaiono solo nella fase di incremento in frequenza della stimolazione, secondo un modello assolutamente analogo a quello del reclutamento temporale di stimoli di ampiezza uguale, ma posti in sequenza incrementale nel dominio del tempo (in modo del tutto analogo a quanto avviene nel



classico modello fisiologico nervo-muscolo).

Va inoltre evidenziato il secondo fenomeno, quello cioè per cui, oltre a reclutare in frequenza il numero di cMAPs, l'incremento di stimolazione determina la sommazione in ampiezza degli stessi cMAPs. Ciò vuol dire che la stimolazione del tipo DCRT è effettivamente in grado di emulare perfettamente l'azione di una fibra nervosa che innerva un muscolo scheletrico.

Una seconda procedura sperimentale si basa sull'impiego di una Sequenza di Riattivazione del Microcircolo, o ATMC, le cui caratteristiche di frequenza e durata sono descritte nel grafico di Figura 6.

Questa seconda procedura ha avuto come obiettivo dimostrare la validità dell'ipotesi che una sequenza ATMC, opportunamente progettata per ottenere l'effetto desiderato, abbia una prevalente azione sulla motilità del microcircolo, cioè degli sfinteri lisci delle arteriole e venule del sottocutaneo.

In questo caso e per questo scopo la stimolazione è stata effettuata registrando, con apparecchiatura laser-doppler flow in grado di misurare il grado di perfusione del microcircolo, cioè del flusso ematico sottocutaneo, oltre che altri parametri correlati



*Handwritten signature*

sinergici, vale a dire: saturazione di  $O_2$ , saturazione di  $CO_2$  e temperatura cutanea.

Per visualizzare le componenti significative di questa sequenza, con riferimento alle Figure 5, 7, 8 e 9 viene discussa di seguito la costituzione della sequenza ATMC in tre sottosequenze, denominate S1, S2, S3.

S1 ed S3 sono caratterizzate entrambe da una fase di incremento di frequenza, con modalità temporali distinte, mentre S2 è costituita prevalentemente per produrre una variabilità della durata dei singoli stimoli, in un range gradualmente crescente di frequenze, ma in modo da ridurre la bioreazione, fino a stabilizzarla .

Più in dettaglio, durante la sotto-sequenza S1, sequenza tipicamente ad effetto decontratturante e molto simile alla sequenza DCTR sopra descritta, vengono effettuate diverse sotto-fasi nelle quali, dopo una prima sotto-fase a frequenza 1 Hz di puro adattamento, si incrementa gradatamente la frequenza ad ampiezza costante, diminuendo quindi la bioreazione anch'essa in modo graduale. Successivamente si incrementa la frequenza in modo molto più rapido fino al target di 19 Hz.

Successivamente viene eseguita la Sotto-sequenza S2, a



A large, stylized handwritten signature in black ink.

sua volta suddivisibile in quattro parti, S2-A, S2-B , S2-C ed S2-D. In tale sotto-sequenza, dopo una fase in cui a frequenza costante viene incrementata rapidamente l'ampiezza fino all'istante 1 (S2-A), la frequenza viene gradualmente fatta crescere, e conseguentemente la bioreazione cala rapidamente fino all'istante 2 (S2-B). A questo punto viene resettata l'ampiezza che risalirà nuovamente a frequenza costante fino all'istante 3 (S2-C); in seguito ancora una volta la frequenza sale gradualmente ad ampiezza costante, conseguentemente la bioreazione cala anch'essa in modo graduale fino all'istante 3 (S2-D).

In tal modo si fa variare la bioreazione in modo discontinuo, producendo dei punti di variazione della pendenza a salto, cioè i punti 1, 2 e 3.

Per effettuare gli esperimenti, il sensore dell'apparecchio laser è stato posto sulla superficie estensoria del polso (cute non glabra). Gli elettrodi di stimolazione sono stati posti con l'anodo (stimolatore) in corrispondenza del decorso del nervo radiale sulla superficie estensoria del terzo distale dell'avambraccio e con il catodo posto in prossimità del capitello prossimale della seconda falange. Inoltre, sono stati posizionati gli elettrodi di misurazione della conduttività cutanea, in modo



analogo alla prima procedura sperimentale, sopradescritta, utilizzata per valutare gli effetti della sequenza DCTR.

La sequenza ATMC è stata somministrata anche in questo caso a due soggetti sani.

Sul primo è stata dapprima registrata una poligrafia durante stimolazione elettrica con sequenza ATMC, e successivamente è stata registrata un'altra poligrafia, di durata simile, ma in assenza di stimolazione elettrica.

Sul secondo soggetto sono state registrate due poligrafie, di cui una confrontando le risposte durante e dopo innalzamento della temperatura cutanea locale fino a 44 °C. Questo shock termico è stato indotto dallo strumento stesso, la cui sonda laser in contatto con la cute è provvista di un termistore in grado di riscaldare la faccia della sonda a contatto con la cute fino ad ottenere una temperatura desiderata.

A questo proposito è importante evidenziare che ciò è stato fatto poiché la stimolazione termica cutanea è riportata in letteratura essere la stimolazione massimale per ottenere la vasodilatazione. Quindi in questo caso si intende effettuare anche un confronto.

Ogni stimolazione effettuata è stata composta di tre



A handwritten signature in black ink.

sequenze base del tipo ATMC consecutive identiche.

I parametri maggiormente soggetti a variazione sono il flusso locale, la temperatura e la conduttanza cutanea, mentre le saturazioni di ossigeno ed anidride carbonica non mostrano variazioni suggestive in relazione al susseguirsi delle diverse fasi di stimolazione.

L'analisi che viene suggerita dalla valutazione dettagliata dei tracciati registrati consente di verificare l'apparente sincronizzazione e desincronizzazione della variazione di flusso in relazione alle fasi incrementali delle sequenze di stimolazione. Infatti, durante la prima sottofase costituita da 30 secondi di stimolo costante ad 1 Hz e a 40 microsecondi di pura preparazione (stimolazione considerabile inefficace), si assiste ad un aumento della frequenza media d'oscillazione del segnale di flusso mediante laser-doppler, che invece entra in frequenze più basse in relazione temporale con le fasi di incremento e decremento della sequenza di stimolazione.

Con riferimento a Figura 10, gli spettri di frequenza del tracciato flussometrico relativo a ciascuna sottosequenza di stimolazione sono stati analizzati mediante trasformata di Fourier nel dominio delle



frequenze, e confrontati con lo spettro relativo ad un periodo di registrazione senza stimolazione ATMC (dato basale) e avente simile durata (circa 50 sec).

Si può notare che nel periodo in assenza di stimolazione le frequenze di oscillazione sono piuttosto disperse e prevalenti sulla banda 1-2 Hz, cioè la frequenza tipica del battito cardiaco, mentre durante le tre sottosequenze di stimolazione le frequenze vengono drasticamente sincronizzate sul range 0-1 Hz.

Entrando nel dettaglio, viene visualizzata la modalità di risposta del flusso in relazione a specifici momenti della sequenza di stimolo. Nei due soggetti sottoposti a poligrafia, le variazioni flussometriche più costanti possono essere osservate durante la sottosequenza S2.

Nel tracciato registrato sul soggetto 1 durante la sottosequenza S2 ed illustrato in Figura 11, la linea inferiore indica l'andamento in frequenza della stimolazione, quella superiore l'andamento polifasico, pressochè costante, della variazione di flusso sottocutaneo locale.

Nel tracciato registrato sul soggetto 2 durante la sottosequenza S2 ed illustrato in Figura 12, la linea flussometrica presenta un andamento "a picchi", mentre



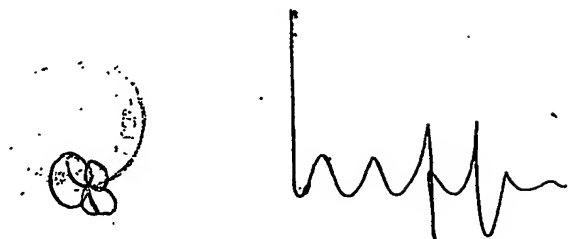
la linea delle frequenze di stimolo presenta un andamento "a gradini".

Sebbene apparentemente casuali, le fasi d'oscillazione del flusso risultano perfettamente coincidenti con le diverse fasi di variazione di frequenza dello stimolo.

La stretta correlazione tra andamento della sottosequenza S2 e risposta flussometrica è visualizzabile attraverso l'individuazione dei picchi di flusso che coincidono con gli istanti 1, 2, 3 descritti in precedenza.

Con riferimento alla Figura 13, nei punti di picco di flusso si verifica in effetti una inversione della derivata seconda della bioreazione e della energia trasferita al tessuto, e quindi della determinante cronassia/reobase ad essa correlata, vista la caratteristica del fenomeno di sommazione temporale che si verifica, cioè una variazione drastica a salto della derivata prima della stessa.

In pratica, il sistema produce una sequenza di vasodilatazioni e vasocostrizioni con aumenti e diminuzioni sequenziali di flusso ematico del microcircolo, che producono un effetto "pompa" evidentemente prodotto da una neuromodulazione del sistema neurovegetativo e del simpatico, che influenza la vasoazione appunto attraverso la muscolatura liscia



dei vasi sanguigni di calibro minore (arteriole, capillari).

Durante la sottosequenza S2 della sequenza ATMC, caratterizzata da variazioni alternate della reobase, viene prodotto un effetto di vasoazione comprendente una successione di fasi alterne di vasodilatazione e vasocostrizione. Ciò produce senz'altro anche un effetto drenante e soprattutto una elasticizzazione del microcircolo ed una sua modulazione intorno ad un evento portante principale che ne determina la variazione media.

In una serie di esperimenti condotti successivamente a quelli sopradescritti, questo tipo di stimolazione vasoattiva ATMC è stato associato ad uno stimolo portante vasodilatatore oppure vasocostrittore. Se lo stimolo ATMC è accompagnato da uno stimolo portante vasodilatatore, ad esempio una stimolazione termica di riscaldamento, come nel caso illustrato in Figura 14, questa associazione esalta sostanzialmente la vasodilatazione ed il rapporto dose/risposta.

Viceversa, se lo stimolo ATMC è accompagnato da uno stimolo portante vasocostrittore, come per esempio una stimolazione termica di raffreddamento, questa associazione esalta sostanzialmente la vasocostrizione.



A large, stylized handwritten signature in black ink, located at the bottom right of the page.

in questo caso la stimolazione Lorenz™ mediante sequenza del tipo ATMC crea una neuromodulazione efficace in grado di amplificare i fenomeni di eccitazione dei neurocettori primari e secondari. Conseguentemente, risulta possibile utilizzare la sequenza vasoattiva ATMC anche in combinazione con terapie di ipertermia e di crioterapia, per esaltare gli effetti di queste ultime.

In questo modo si possono trattare neoplasie localizzate e tumori solidi mediante la combinazione di effetti di temperatura con effetti vasoattivi.

Se una crioterapia viene abbinata alla sequenza vasoattiva ATMC, si incrementano gli effetti vasocostrittori producendo una ipossia localizzata in una eventuale massa tumorale, con conseguente necrosi di quest'ultima.

Analogamente, abbinando la sequenza vasoattiva ATMC ad una terapia ipertermica si ottiene una importante vasodilatazione che amplifica l'effetto necrotizzante dell'ipertermia su di una massa tumorale.

In conclusione si può certamente dichiarare che le sequenze di stimolazione Lorenz Therapy™ inducono risposte neurofisiologiche riproducibili e costanti; le sequenze ATMC e DCTR sono in grado di sollecitare diversi contingenti funzionali, tra cui il muscolo



striato, il muscolo liscio ed il nervo misto periferico.

Le sequenze di stimolazione sono assemblate su tre parametri fondamentali: la durata dello stimolo, la frequenza dello stimolo ed i tempi in cui si susseguono diverse combinazioni durata/frequenza. Il modello generale di funzionamento riflette la trasduzione digitale-analogica che avviene nella trasmissione nervosa.

## RIVENDICAZIONI

1. La combinazione di:

- un apparato elettrostimolatore per applicare stimoli elettrici a tessuti biologici; e
- mezzi scambiatori di calore con detti tessuti biologici.

2. La combinazione secondo la rivendicazione 1, in cui detti mezzi scambiatori di calore comprendono mezzi per riscaldare detti tessuti biologici.

3. La combinazione secondo la rivendicazione 1, oppure 2, in cui detti mezzi scambiatori di calore comprendono mezzi per raffreddare detti tessuti biologici.

4. La combinazione secondo una delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui detti mezzi scambiatori di calore comprendono mezzi di controllo della temperatura di detti tessuti biologici.

5. Un apparato elettrostimolatore che genera una sequenza di tipo decontratturante atta a sollecitare la fibra muscolare striata, basata su tre parametri fondamentali: la durata dello stimolo elettrico, la frequenza di detto stimolo e gli intervalli di tempo in cui si sussegue una pluralità di combinazioni durata/frequenza.

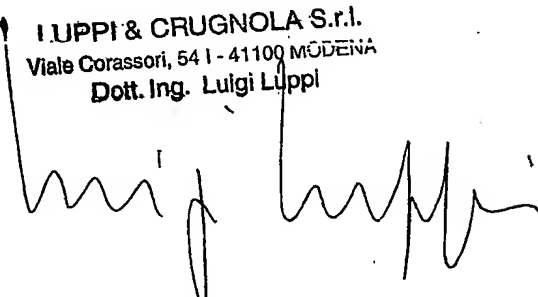


6. Un apparato elettrostimolatore che genera una sequenza di tipo vasoattivo di attivazione del microcircolo, atta a sollecitare la fibra muscolare liscia ed i neurocettori post-sinaptici, basata su tre parametri fondamentali: la durata dello stimolo elettrico, la frequenza di detto stimolo ed i tempi in cui si sussegue una pluralità di combinazioni durata/ frequenza.
7. Un apparato secondo quanto descritto ed illustrato e per gli scopi specificati.

Modena, 28/03/2003

Per incarico

LUPPI & CRUGNOLA S.r.l.  
Viale Corassori, 54 I - 41100 MODENA  
Dott. Ing. Luigi Luppi



MO2003A000089

1/8

ILUPPI & CRUGNOLO S.r.l.  
Viale Corassini, 54 - 41100 MODENA  
Dott. Luigi Luppi

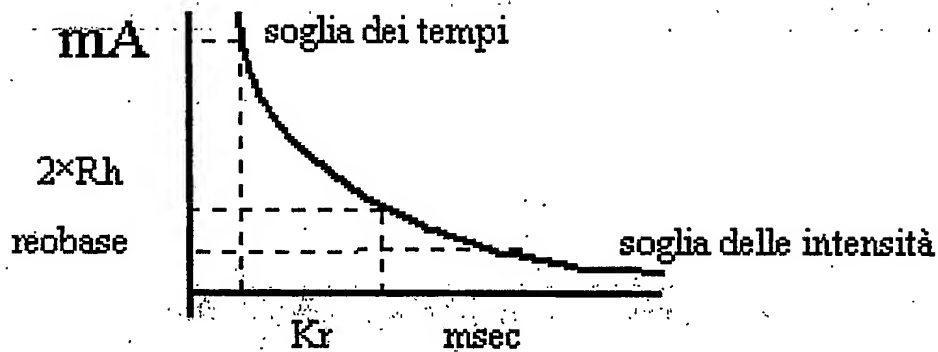


Fig.1

Sequenza DCTR:

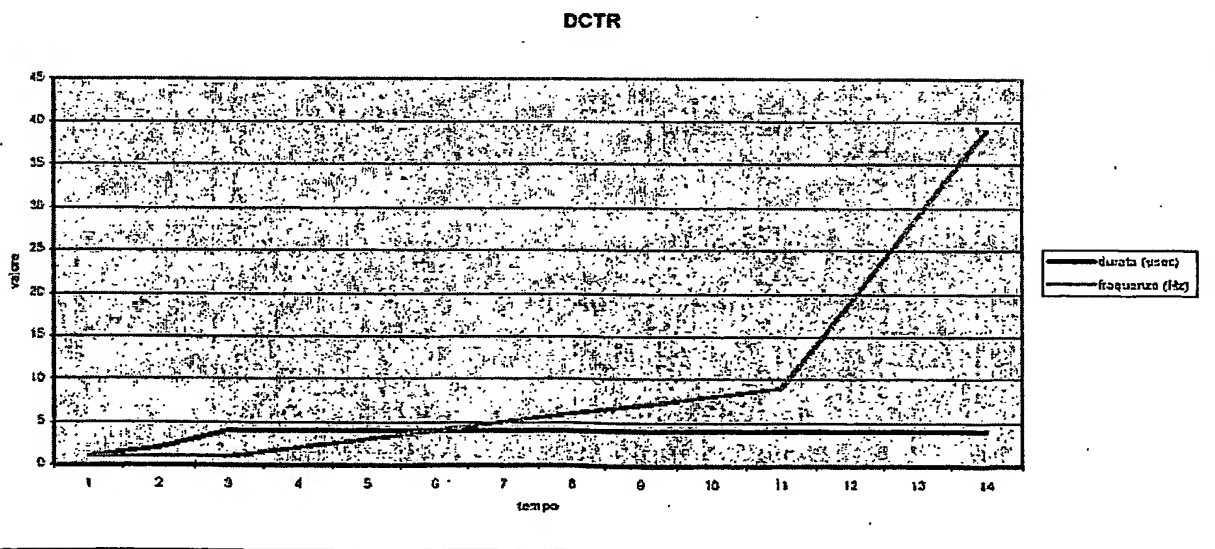
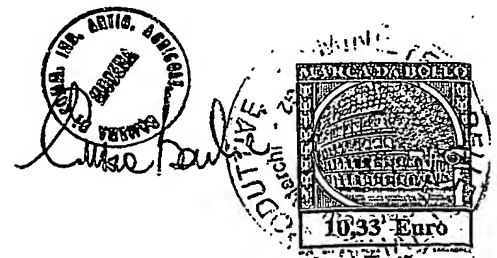


Fig.2



M02003A000089

2/8

LUPPI & CRUGNOLA S.r.l.  
Viale Corassini, 54 I - 41018 MODENA  
Dott. Ing. Luigi Luppi

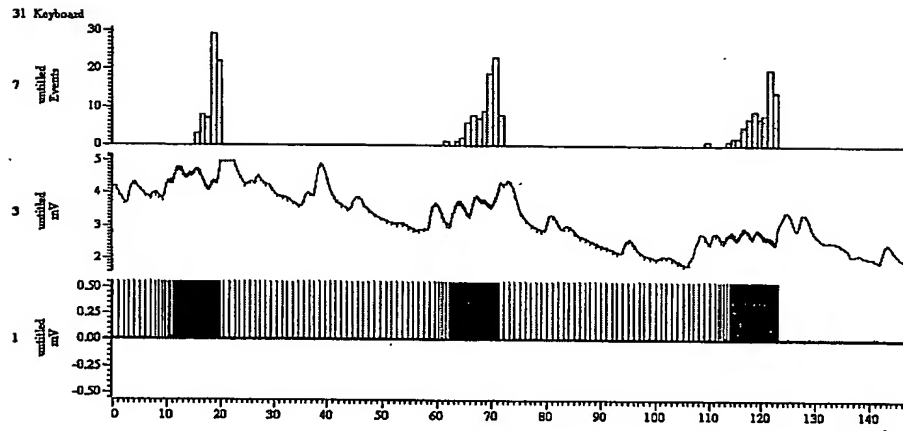


Fig. 3

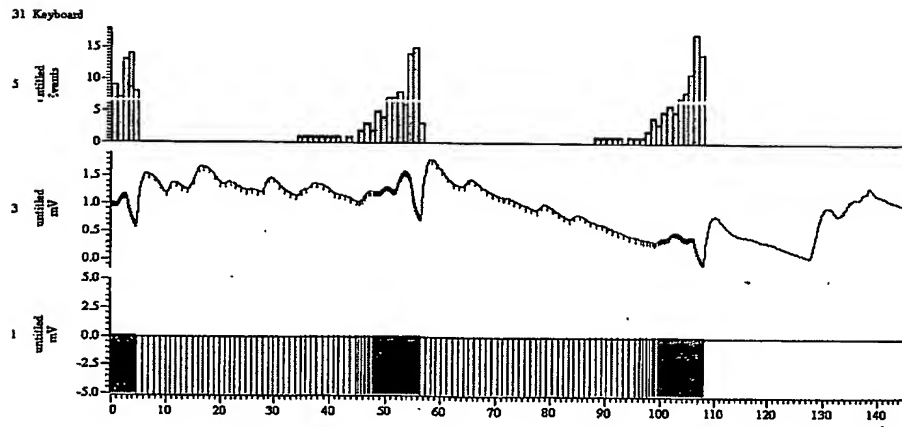


Fig. 4

*Luigi Luppi*



M02003A000089

3/8

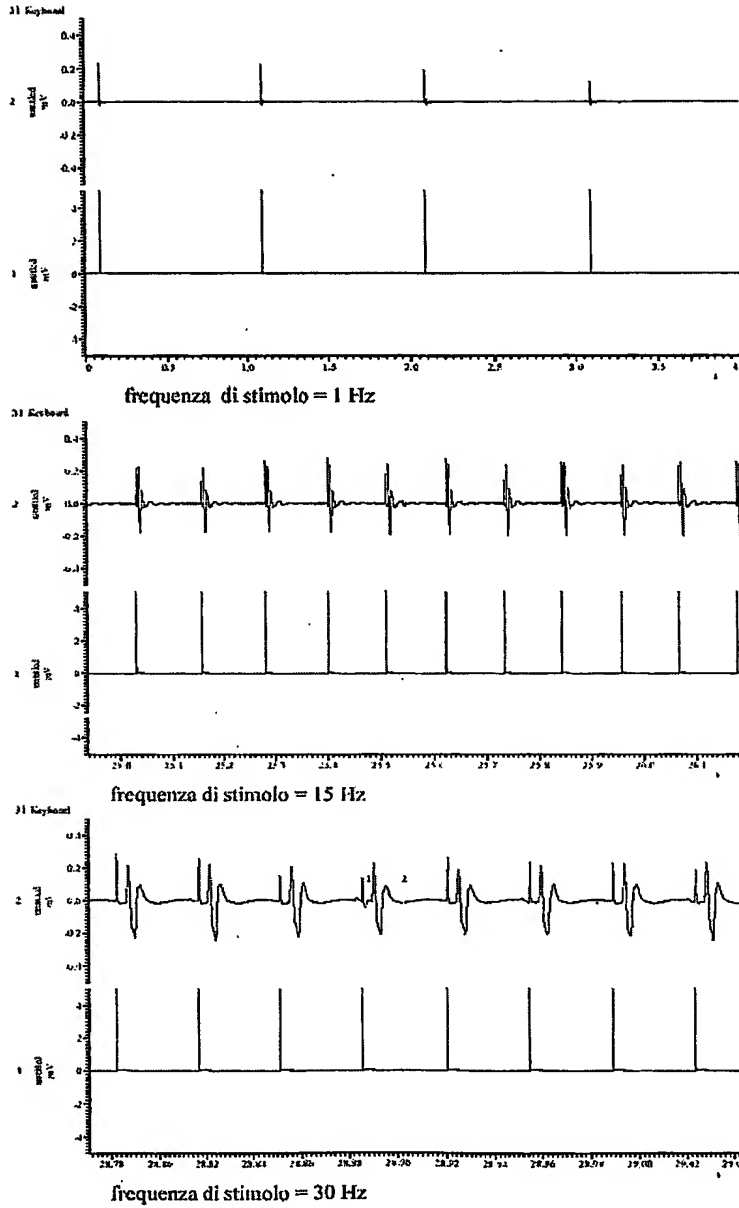


Fig. 5

LUPPI & CRUGNOLA S.r.l.  
Viale Cassanese, 54 I - 41100 MODENA  
Dott. Ing. Luigi Luppi

*Luigi Luppi*

4/8

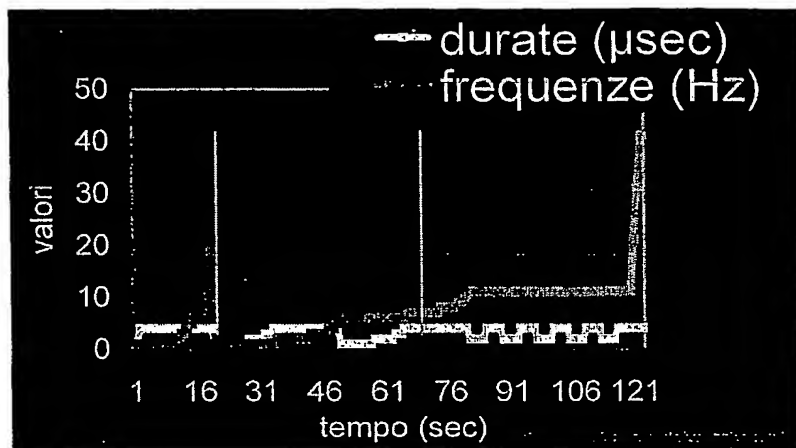


Fig.6

**Microcirculation Activation Sequence (ATMC) -  
Parameters modulation**

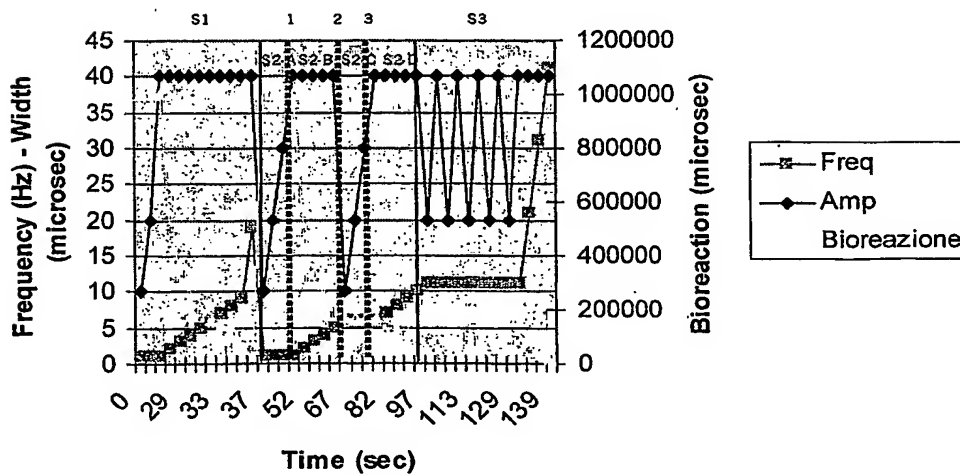


Fig.7

LUPPI & CRUGNOLA S.r.l.  
Viale Carassini, 54 I - 41018 MODENA  
Dott. Ing. Luigi Luppi

CHIESA DI  
MODENA  
ING. ARTIG. & C. S.p.A.  
C. Luppi

MO2003A000089

5/8

# Microcirculation Activation Sequence (ATMC) - Parameters modulation

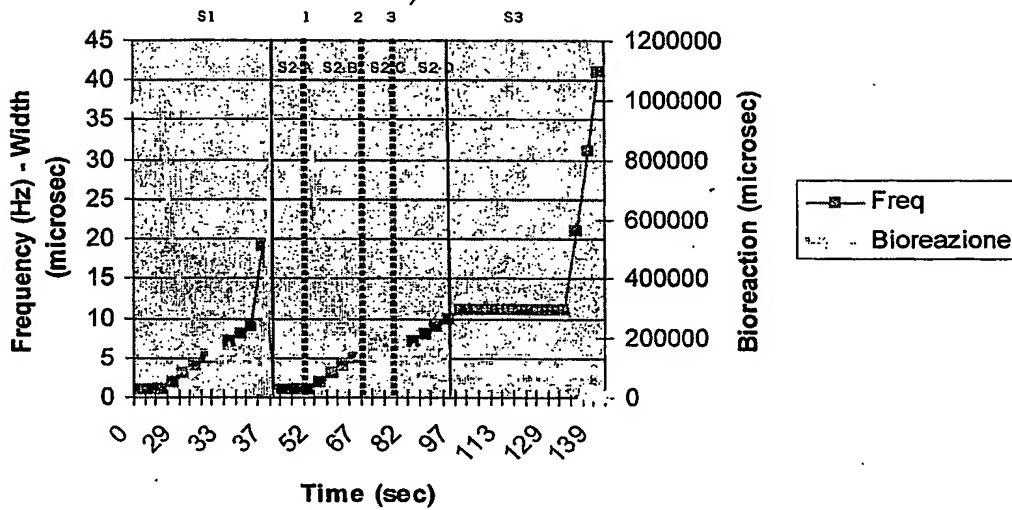


Fig. 8

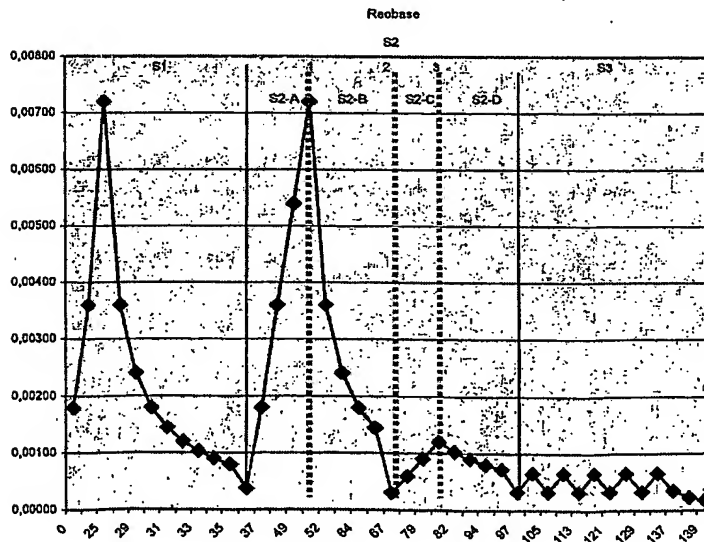


Fig. 9

LUPPI & CRUGNOLA S.r.l.  
Viale Cassanese, 54 - 41100 MODENA  
Dott. Ing. Luigi Luppi



*Luigi Luppi*

LUPPI & CRUGNOLA S.r.l.  
Viale Copernico, 141-47100 MODENA  
Dott. Ing. Lippi Lippi

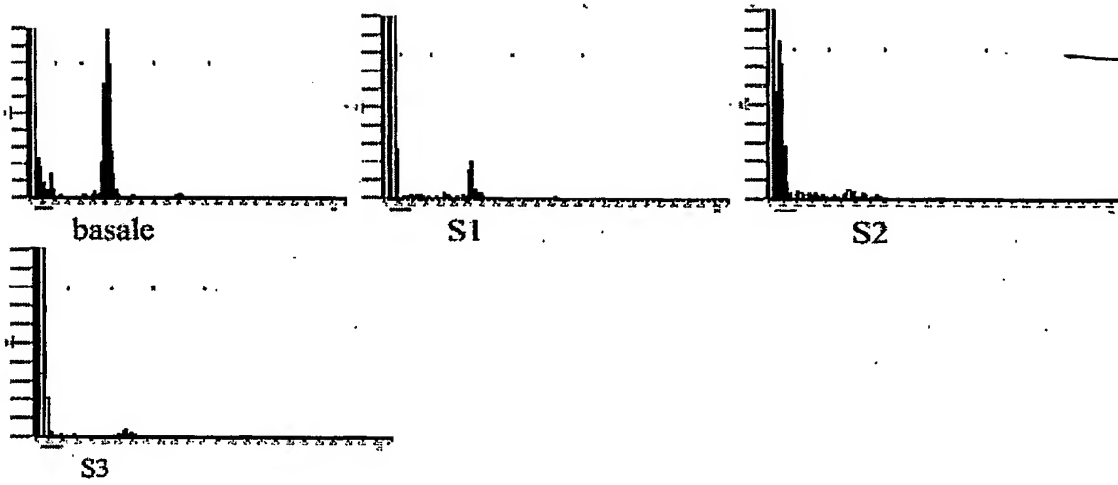


Fig. 10

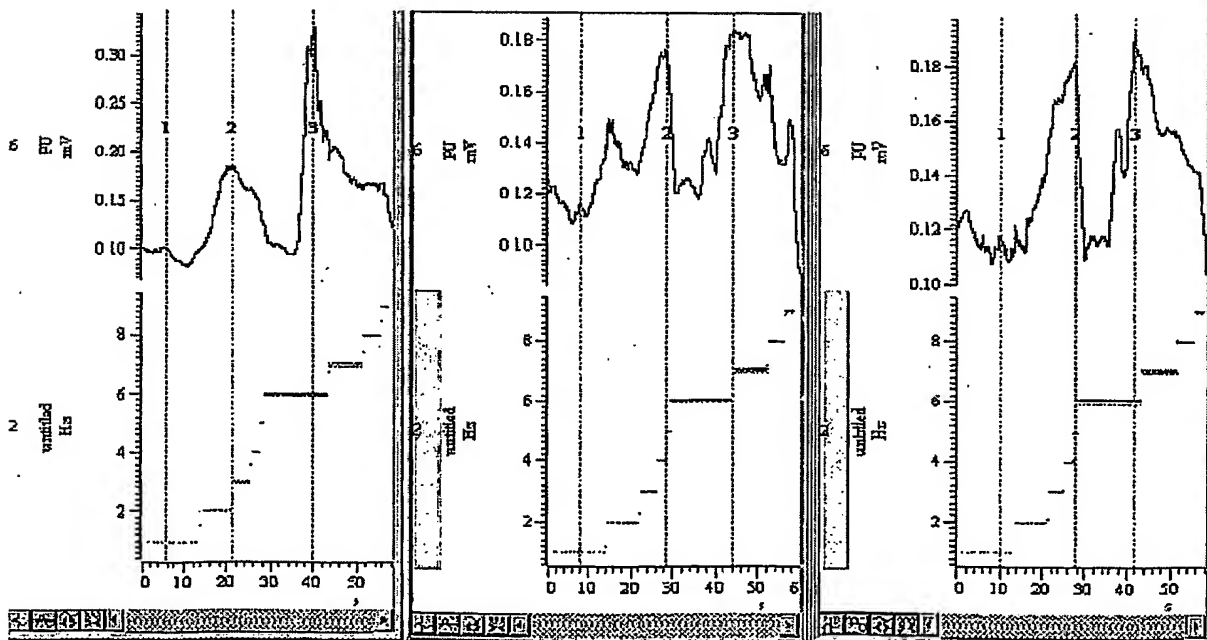


Fig. 11

CONTRA 180° ARTIG. 4.000.000  
1800000  
LUPPI & CRUGNOLA S.r.l.

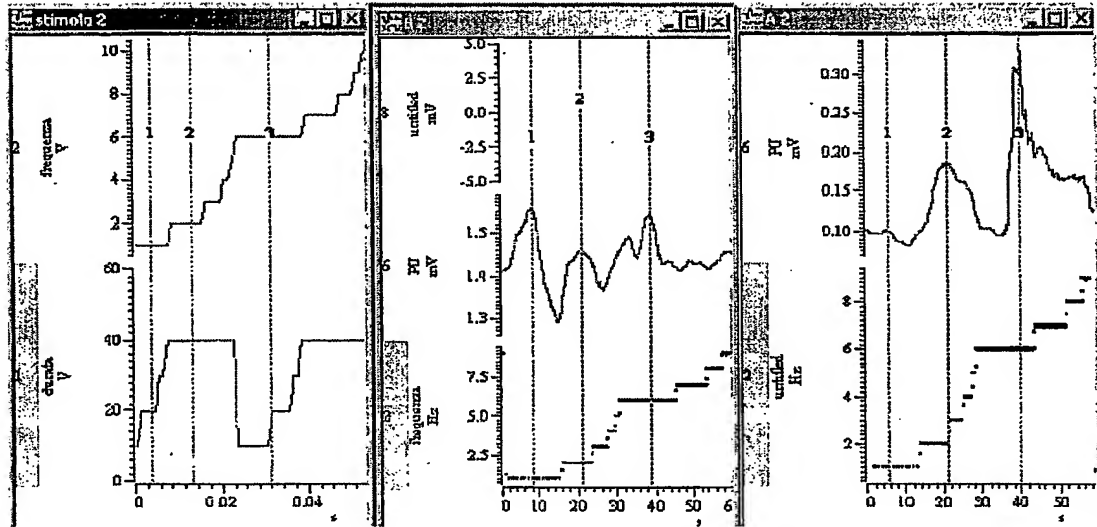


Fig.12

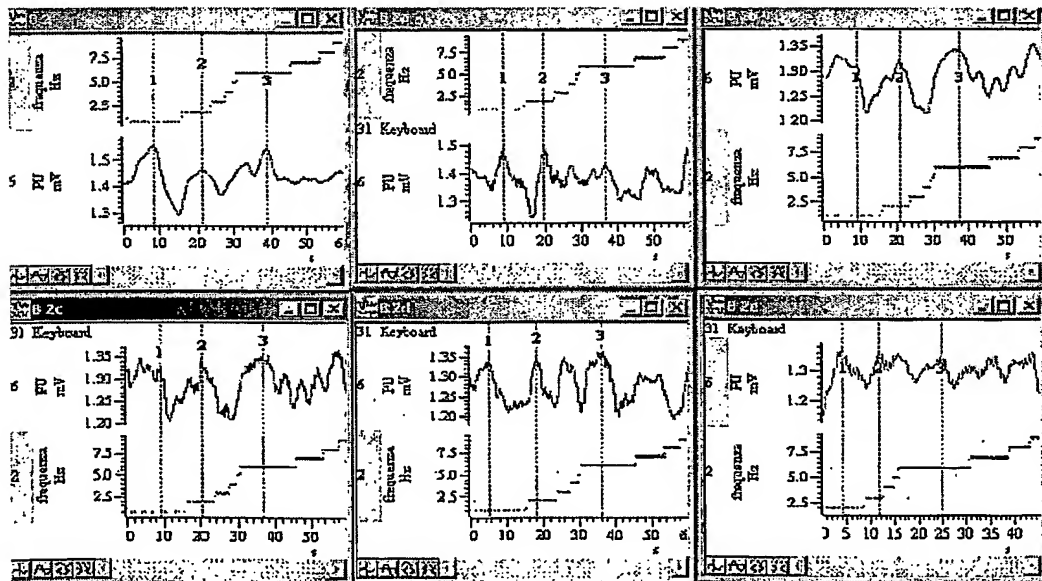


Fig.13

*Luigi Luppi*

MO2003A000089

8/8

LUPPI & CRUGNOLA S.r.l.

Viale Corasotti, 54 I - 41100 MODENA

Roberto Luigi Luppi

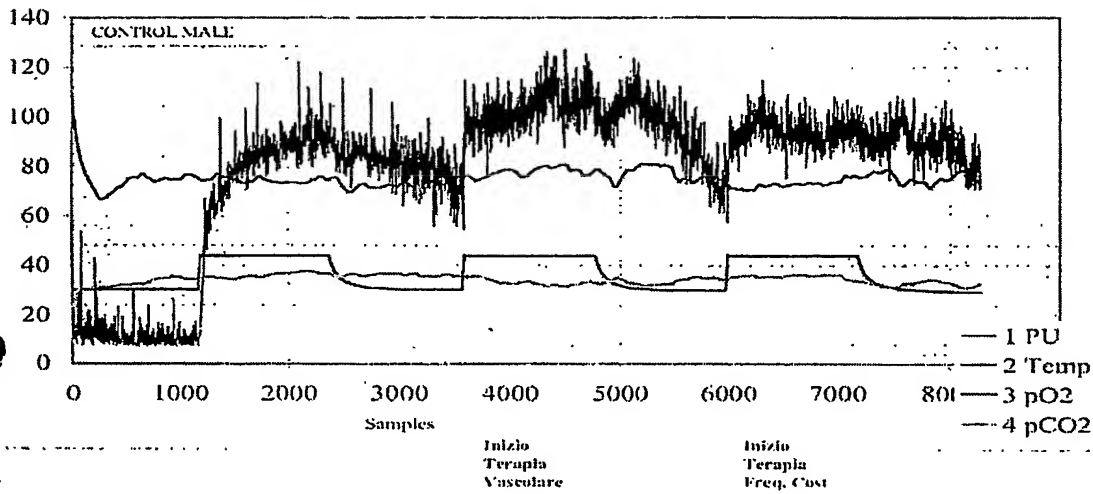


Fig.14



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**